ورقة بحثية مجلة مفتوحة الوصول

دراسة تحسين ثباتية المواد الفعالة في المنتجات الصيدلانية

Study of improving the stability of active ingredients in pharmaceutical products

غدير غسان تفوح*، ريتا كامل الخضر**

بإشراف: د. نتالي موسى***

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني ghadeertaffouh415@gmail.com)

**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني ghadeertaffouh415@gmail.com)

***(كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني Nathali.moussa@manara.edu.sy)

الملخص

تشكل دراسات الثبات (الثباتية) حجر الزاوية في ضمان جودة وسلامة وفعالية الأدوية، وهي مطلب تنظيمي أساسي عند تقديم طلبات اعتماد التسويق. تُجرى هذه الدراسات وفقًا لإرشادات ICH Q1A(R2) ، وتتطلب الحفاظ على تركيز المادة الفعالة بين 95% و105% طوال فترة الصلاحية. تشمل دراسات الثباتية الاختبارات طويلة الأمد والمُسرَّعة، وتُقيّم تأثير عوامل مثل الحرارة، الرطوبة، الضوء، وتفاعلات المادة الفعالة مع السواغات ومواد التغليف.

يمتد مفهوم الثبات ليشمل خمسة أوجه رئيسية: الكيميائي، الفيزيائي، الميكروبيولوجي، العلاجي، والسُمي. تختلف المخاطر حسب شكل الجرعة، ففي المحاليل والمعلقات قد تظهر ترسبات أو تغيرات في الحموضة، بينما تواجه الأقراص والكبسولات تحديات مثل فقدان الصلادة أو تبلور المادة الفعالة. الأدوية الحساسة للتحلل المائي أو الأكسدة تتطلب شروط تخزين دقيقة. كما أن الشوائب الناتجة عن تحلل بعض السواغات قد تُهمل رغم تأثيرها المحتمل.

تُعدّ اختبارات الثبات ضرورية أيضًا لضمان الأداء الدوائي في الأشكال ذات الإطلاق المعدل، وتزداد أهمية التعقيم في المستحضرات السائلة المعقمة. وأخيرًا، تمثل شروط التخزين جزءًا لا يتجزأ من الحفاظ على ثبات المستحضر خلال دورة حياته الكاملة.

الكلمات المفتاحية: المادة الفعالة، الثباتية، الثباتية المسرعة، الفيتامين ث، *Helichrysum sanguineum*

ABSTRACT

Stability studies are fundamental for ensuring the quality, safety, and efficacy of pharmaceutical products. These studies are a regulatory requirement for marketing authorization applications and follow the ICH Q1A(R2) guidelines, which mandate maintaining the active pharmaceutical ingredient (API) concentration within 95–105% of its declared value throughout the product's shelf life. Stability testing includes long-term and accelerated conditions, evaluating the impact of environmental factors such as temperature, humidity, light, and interactions with excipients and packaging materials.The concept of stability encompasses five main aspects: chemical, physical, microbiological, therapeutic, and toxicological. Risks vary by dosage form: solutions and suspensions may develop precipitates or pH changes, while tablets and capsules may lose hardness or experience API crystallization. Drugs sensitive to hydrolysis or oxidation require careful storage. Degradation of some excipients (e.g., glycerol) may go unmonitored despite possible negative effects on product stability. Stability testing is also essential for modified-release formulations to ensure consistent drug release. In sterile liquid preparations, microbiological stability is critical, necessitating strict aseptic techniques. Finally, storage conditions are an integral part of maintaining pharmaceutical stability throughout the product's entire lifecycle.

Keywords: Active ingredient, stability, accelerated stability, vitamin c, *Helichrysum sanguineum*

I. مقدمة

صُممت دراسات الثبات لمراقبة وتقييم جودة المواد الفعالة الصيدلانية Active Pharmaceutical Ingredient (API) والمنتجات الصيدلانية النهائية Final Pharmaceutical Product (FPP) تحت تأثير عوامل مختلفة مثل الظروف البيئية (درجة الحرارة، الرطوبة، الضوء)، وتفاعلات المادة الفعالة مع المكونات غير الفعالة، ومواد التغليف، ومدة الصلاحية، أو أنظمة العبوة والإغلاق خلال فترة زمنية محددة. على الرغم من وجود متطلبات تنظيمية لتقييم نواتج تحلل المادة الفعالة والشوائب، إلا أن المعلومات المطلوبة حول ثبات المكونات غير الفعالة في الملحق 10 لاختبارات ثبات المواد الفعالة الصيدلانية والمنتجات الصيدلانية النهائية قليلة جداً، وهذه نقطة حاسمة يجب أخذها في الاعتبار لأنها قد تؤثر أيضاً على جودة المستحضر. بعض المكونات غير الفعالة (مثل glycerol) عرضة للتحلل أثناء الاستخدام المتكرر أو التخزين غير الملائم، لكن الشوائب الناتجة لا يتم مراقبتها عادةً رغم احتمال تأثيرها على ثبات الدواء. يختلف تأثير الماء على تحلل كل نوع من أشكال الجرعات الصلبة بشكل كامل. في بعض الحالات، يذوب الدواء كلياً أو جزئياً، كما في المحاليل والمعلقات. الأدوية الحساسة للتحلل المائي ليست مرشحة مناسبة لهذه الأنواع من أشكال الجرعات السائلة. فيما يتعلق بأشكال الجرعات الصلبة، فإن المنتجات المجففة بالتجميد (lyophilized products) أكثر جذباً للماء من الأقراص. محتوى الماء المتبقي في الأقراص بعد التصنيع هو عامل أساسي، خاصة في الأدوية الحساسة للرطوبة حيث يمكنه تسريع تحلل الدواء.

يُعرَّف الثبات على أنه الثباتية، وتطبيق هذا المفهوم الواسع في المستحضرات الصيدلانية يعني عدم حدوث تغييرات في خصائص ومواصفات المنتج وقت تصنيعه. بشكل عام، هناك خمسة أوجه رئيسية تحدد الثبات: الكيميائي، الفيزيائي، الميكروبيولوجي، العلاجي، والسمي. سمات المادة الدوائية المعرضة للتغيير هي التي يجب تقييمها؛ ويجب الحفاظ على هذه الظروف طوال العمر التخزيني للمنتج. اعتماداً على شكل الجرعة، يمكن أن يظهر عدم الثباتية بطرق متنوعة: ترسُّب الدواء، التلوث الميكروبي أو التحلل الكيميائي لأشكال الجرعات السائلة (solutions, elixirs)، تغيرات حسية في الأشكال شبه الصلبة والصلبة مثل التبقع واللزوجة، بالإضافة إلى مشاكل كيميائية مثل التحلل المائي والأكسدة.

يلعب الثبات الكيميائي دوراً رئيسياً في المنتجات الصيدلانية النهائية (FPPs) حيث تكون المادة الفعالة الصيدلانية (API) مشتتة جزيئياً، كما في المحاليل، ولكن أيضاً في المستحضرات شبه الصلبة والصلبة. في الأدوية عالية المحتوى المائي، يُعد تقييم الثبات الميكروبيولوجي مهماً لأنه قد يتسبب في مشاكل صحية حرجة. إلى جانب فقدان الفعالية والنمو الميكروبيولوجي، قد تظهر نواتج تحلل بمرور الوقت يمكن أن تؤدي إلى سمية لدى المرضى، وبالتالي فإن تحديد كمياتها هو مفتاح لتحديد ملف السلامة الشامل للشكل الجرعي.

I. ثباتية الدواء في الاشكال الصيدلانية

في عالم الصناعة الدوائية، تُعتبر ثباتية المادة الدوائية أحد الركائز الأساسية التي تحدد جودة المستحضر الصيدلاني وقدرته على أداء وظيفته العلاجية بشكل آمن وفعّال. باختصار، تشير الثباتية إلى قدرة الدواء على الحفاظ على خصائصه الكيميائية والفيزيائية والميكروبيولوجية ضمن حدود مقبولة طوال فترة صلاحيته، بدءاً من تصنيعه وحتى وصوله إلى المريض، مروراً بمراحل التخزين والنقل. لكن ما العوامل التي تهدد هذه الثباتية؟ وكيف تُصمم الأشكال الصيدلانية لمواجهة تلك التحديات؟

A. الثباتية الكيميائية

تشير الثباتية الكيميائية للأشكال الصيدلانية إلى قدرة المستحضر الدوائي أو المادة الفعالة على الاحتفاظ بصفاتها الكيميائية والفيزيائية والعلاجية ضمن الحدود المقبولة طوال فترة الصلاحية المحددة، وذلك تحت ظروف التخزين الموصى بها، والتي قد تشمل التعرض لعوامل مؤثرة مثل الحرارة، الرطوبة، الضوء، الأكسجين، ودرجة الحموضة. تتأثر الثباتية الكيميائية بمجموعة من التفاعلات التي قد تؤدي إلى تحلل المادة الفعالة، بما في ذلك التحلل المائي، الأكسدة، التحلل الضوئي، أو التفاعلات الجانبية غير المرغوب فيها.

تلعب السواغات (السواغات) دوراً حيوياً في تعزيز أو تثبيط هذه التفاعلات، حيث تُستخدم عوامل مضادة للأكسدة، ومواد حاجزة للرطوبة، ومحاليل منظمة لضبط البيئة الكيميائية داخل المستحضر. تُقيَّم الثباتية باستخدام تقنيات تحليلية دقيقة مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)، والتحليل الطيفي في نطاق الأشعة فوق البنفسجية/المرئية، والتحليل الحراري التفاضلي (DSC)، وذلك تحت ظروف مخبرية متسارعة لمحاكاة التدهور طويل الأمد.

تخضع معايير الثباتية للمحددات التنظيمية الصادرة عن جهات مثل International Council for Harmonisation ICH (الإرشاد Q1A)، والتي تقتضي إجراء دراسات ثباتية طويلة الأمد، ومتوسطة، ومسرّعة، لتحديد فترة الصلاحية وظروف التخزين المثلى. وتجدر الإشارة إلى أن الخصائص البنيوية للشكل الصيدلاني، ولا سيما التبلور مقابل اللاتبلور، تؤثر بشكل مباشر على ثباتية المستحضر، إذ تُظهر الأشكال البلورية مقاومة أعلى للتحلل الكيميائي نتيجة لترتيبها الجزيئي المستقر. وعليه، فإن تصميم الشكل الصيدلاني يستند إلى موازنة دقيقة بين الثباتية الكيميائية والحيوية لضمان السلامة والفعالية العلاجية طوال دورة حياة المنتج.

B. الثباتية الفيزيائية

تشير الثباتية الفيزيائية للأشكال الصيدلانية إلى قدرة المستحضر الدوائي على الحفاظ على خصائصه الفيزيائية الجوهرية، مثل الشكل البلوري، الحجم الجزيئي، التوزيع الحبيبي، اللزوجة، الذوبانية، والتماسك الميكانيكي، ضمن نطاقات مقبولة طوال فترة الصلاحية المقررة، وتحت ظروف التخزين المحددة. تمثل التغيرات البنيوية مثل التحولات بين الأشكال متعددة التبلور (polymorphic transitions) ، التكتل أو الترسيب في المستحلبات والمعلقات، وكذلك التغير في المحتوى الرطوبي وما يترتب عليه من تأثيرات على قابلية تدفق المساحيق أو صلادة الأقراص، تحديات رئيسية تهدد ثباتية المنتج.

تعتمد هذه الثباتية على التوازن الديناميكي بين القوى الجزيئية داخل النظام، وقد تتأثر بالتفاعلات بين المكونات الفعالة والسواغات، لا سيما المثبتات والمذيبات، التي قد تؤدي إلى إعادة ترتيب في البنية الفيزيائية للمستحضر. تُستخدم تقنيات تحليلية متقدمة مثل تبعثر الأشعة السينية للمواد الصلبةX-Ray Powder Diffraction (XRPD) للكشف عن التغيرات البلورية، والتحليل الحراري الوزني thermal (TGA) gravimetric analysis لتقييم فقدان الرطوبة أو التحلل الحراري، بالإضافة إلى المجهر الإلكتروني لرصد التغيرات في الشكل والمظهر المورفولوجي.

تلعب العوامل البيئية مثل التغيرات الحرارية، الرطوبة النسبية، والاهتزازات الميكانيكية دورًا محورياً في تسريع التدهور الفيزيائي، ما يستدعي اعتماد استراتيجيات تغليف فعالة، كاستخدام عبوات محكمة الإغلاق أو مقاومة للرطوبة والضوء. ووفقًا لمتطلبات إرشاداتICH Q1A ، ينبغي

تقييم الثباتية الفيزيائية عبر دراسات مُسرّعة وطويلة الأمد لتوثيق تأثيرها على الأداء الدوائي (مثل سرعة التحلل أو انتظام التفتت) والمظهر الخارجي، بما يضمن جودة المنتج وثباتيته وسلامته حتى نهاية فترة الصلاحية.

C. الثباتية الميكروبيولوجية

تشير الثباتية الميكروبيولوجية للأشكال الصيدلانية إلى قدرة المستحضر على مقاومة التلوث الميكروبي أو تثبيط نمو الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا، الفطريات، والخمائر، ضمن حدود مقبولة طوال فترة الصلاحية، وذلك مع الحفاظ على السلامة العلاجية ومنع تكوّن السموم الميكروبية. وتتأثر هذه الثباتية بعدة عوامل، تشمل فعالية نظام الحفظ المستخدم، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمستحضر (كدرجة الحموضة، النشاط المائي، وتوافر المغذيات الدقيقة)، بالإضافة إلى تصميم نظام التعبئة والتغليف، الذي يجب أن يوفّر حماية كافية ضد الرطوبة والهواء. تلعب ظروف التخزين، مثل درجة الحرارة والرطوبة النسبية، دورًا حاسمًا في تقليل مخاطر التلوث أو النمو الميكروبي خلال التخزين والاستخدام.

قد يحدث التلوث الميكروبي في مراحل مختلفة من دورة حياة المستحضر، سواء أثناء التصنيع نتيجة لاستخدام مواد خام ملوثة، مياه غير معالجة بشكل كافٍ، أو بيئة إنتاج غير معقمة، أو أثناء الاستخدام المتكرر من قبل المريض، خاصة في العبوات متعددة الاستخدام. هذا التلوث قد يؤدي إلى التحلل الإنزيمي للمكونات الفعالة أو توليد نواتج ثانوية سامة تؤثر على فعالية وسلامة المستحضر.

تُقيَّم الثباتية الميكروبيولوجية باستخدام مجموعة من الاختبارات القياسية، أبرزها اختبارات التحدي الميكروبي التي تقيس فعالية المواد الحافظة عبر تتبع انخفاض الحمل الميكروبي خلال فترات زمنية محددة، واختبارات العدّ الميكروبي الكلي، واختبارات العقامة، خصوصًا في المستحضرات العقيمة مثل محاليل الحقن أو قطرات العين. ويجب أن تفي المواد الحافظة المستخدمة بمعايير رسمية مثل تلك المحددة في دستور الأدوية الأمريكي (USP) أو الأوروبي (Ph. Eur.)، التي تنص على الحد الأدنى المطلوب من التثبيط الميكروبي.

من أبرز التحديات في هذا السياق ظهور سلالات ميكروبية مقاومة للمواد الحافظة، أو حدوث تفاعلات غير مرغوبة بين المواد الحافظة والمكونات الفعالة، ما قد يؤدي إلى انخفاض فعالية نظام الحفظ. في المقابل، تُعد تقنيات التعقيم الفيزيائي، مثل الترشيح الدقيق، التشعيع، أو المعالجة الحرارية، ضرورية في المستحضرات شديدة الحساسية للتلوث، في حين تعتمد الأشكال غير المعقمة، كالمستحضرات الموضعية أو الشرابات، على أنظمة حفظ متعددة المكونات لضمان الثباتية الميكروبيولوجية.

تفرض الهيئات التنظيمية الدولية، مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية Food and Drug Administration (FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية European Medicines Agency (EMA)، متطلبات صارمة لضمان الثباتية الميكروبيولوجية عبر دراسات ثباتية تحاكي ظروف الاستخدام الواقعية، وتلزم بمراقبة مستمرة للجودة الميكروبيولوجية طوال فترة التخزين، وذلك لتقليل خطر العدوى الثانوية وضمان سلامة المريض حتى نهاية العمر التخزيني للمستحضر.

II. الثباتية المسرعة

تُعد دراسات الثباتية المُسرّعة (Accelerated Stability Studies) أداةً أساسية في تطوير المستحضرات الصيدلانية، حيث تهدف إلى تقييم ثباتية المركبات الفعالة والأشكال الصيدلانية تحت ظروف تخزين مُحاكية لأقصى درجات الإجهاد البيئي المحتمل. تُجرى هذه الدراسات وفقاً لتوصيات الإرشادات الدولية (مثل ICH Q1A–Q1E)، وذلك من خلال تعريض العينات إلى درجات حرارة مرتفعة (مثل 40°C/75% RH

أو 60°C)، ورطوبة نسبية محددة، إضافةً إلى الإشعاع الضوئي المكثف (وفق ICH Q1B)، وتقلبات حرارية تحاكي ظروف النقل والتخزين الواقعي غير المثالي.

تُستخدم تقنيات تحليلية متقدمة لتقييم التغيرات الكيميائية في المادة الفعالة، مثل التحلل المائي أو التأكسدي، بالإضافة إلى الكشف عن النواتج الثانوية أو الشوائب باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء High-performance liquid chromatography (HPLC) المقترنة بكواشف طيفية (UV-Vis/PDA) أو مطيافية الكتلة (LC-MS/MS)، والتي تتيح كشف الشوائب حتى عند تراكيز منخفضة من رتبة أجزاء بالمليون Parts per million (ppm). كما تُقيّم التغيرات الفيزيائية، بما في ذلك التحولات البلورية، التكتل، تغير اللزوجة، أو التغيرات اللونية الناتجة عن تفاعلات كيميائية مثل تفاعلات ميلارد، باستخدام تقنيات مثل تبعثر الأشعة السينية X-ray Diffraction (XRD) والتحليل الحراري التفاضلي Differential Scanning Calorimetry (DSC).

تُعد الثباتيةية الميكروبيولوجية أيضًا جانبًا حاسمًا، ويجري تقييمها من خلال اختبارات فعالية المواد الحافظة أو اختبارات التعقيم، خاصةً في المستحضرات متعددة الجرعات. كما تُقيّم التفاعلات بين المواد الفعالة والمساعدة أو مواد التغليف (مثل البولي فينيل كلورايد أو الزجاج والتحليل الحراري التفاضلي (DSC). من النوع الأول) باستخدام تقنيات مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فوريه Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) ، للكشف عن أي تفاعلات أو تشكيل روابط جديدة تحت ظروف الإجهاد الحراري.

تعتمد دراسات الثباتية المسرّعة على نماذج حركية، أبرزها معادلة أرهينيوس، التي تربط بين معدل التحلل الكيميائي ودرجة الحرارة المطلقة، مما يسمح باستقراء البيانات للتنبؤ بالعمر التخزيني للدواء تحت ظروف التخزين القياسية (25°C/60% RH). إلا أن دقة هذه التوقعات قد تتأثر في حال وجود آليات تحلل متعددة أو غير خطية، كما هو الحال في المستحضرات البيولوجية أو البروتينية (مثل الأجسام المضادة أو اللقاحات)، حيث قد تؤدي الحرارة المرتفعة إلى تمسخ بروتيني غير عكوس أو تدهور جيني لا يعكس بدقة سلوك المستحضر تحت ظروف التخزين الفعلية.

في هذا السياق، تُعد اختبارات الإجهاد (Stress Testing) مكمّلة لدراسات الثباتية المسرّعة، وتهدف إلى تحديد نقاط الضعف الجزيئية من خلال تعريض المستحضر لظروف قاسية (كـ pH متطرف أو ضوء عالي الشدة). كما تُستخدم نتائج هذه الدراسات لتحسين استراتيجيات التغليف من خلال اختيار مواد مانعة للرطوبة (مثل أغشية الألومنيوم المُضلعة) أو ممتصة للأكسجين، إضافةً إلى تحديد السمات الحرجة للجودة (CQAs) وفقًا لمبادئ الجودة المبنية على المخاطر Quality based Danger (QbD)، وإدماج النتائج في الملف التقني الموحد (CTD) Common Technical Document لتلبية متطلبات الجهات التنظيمية (FDA، EMA، وغيرها).

مع ذلك، تبقى دراسات الثباتية الواقعية (Real-Time Stability Studies) ضرورية لتأكيد النتائج المستخلصة، خاصة في الأشكال الصيدلانية المعقدة (مثل الليبوزومات أو المعلقات النانوية)، التي قد تُظهر سلوكاً مختلفاً تحت ظروف التخزين الطويل الأمد. كما أن التغيرات في الخصائص الريولوجية للمستحضرات نصف الصلبة (كاللزوجة أو زمن الجريان) تستوجب نمذجة ديناميكية متقدمة لضمان التنبؤ الدقيق بالأداء طويل الأمد. بالإضافة إلى ذلك، تُراعى العوامل المناخية المختلفة بحسب مناطق منظمة الصحة العالمية (WHO Climatic Zones I–IV) عند تحديد ظروف التخزين الموصى بها، ما يُعزز موثوقية نتائج هذه الدراسات في السياقات الجغرافية المختلفة.

III. العوامل البيئية المهدِّدة للثباتية

تُعد العوامل البيئية من أبرز المحددات لثباتية الأشكال الصيدلانية، إذ تُمثل الحرارة، والرطوبة، والضوء مصادر تدهور كيميائي وفيزيائي وميكروبيولوجي، مما يؤثر سلباً على جودة وفعالية وسلامة المستحضر الدوائي. فيما يلي استعراض لأهم هذه العوامل:

A. الرطوبة

تمثل الرطوبة عاملاً أساسياً في تسريع العديد من تفاعلات التحلل الكيميائي، لا سيما التحلل المائي، إذ تعمل جزيئات الماء كوسيط فعال في تفكك روابط كيميائية حساسة مثل الإسترات والأميدات، مما يؤدي إلى انخفاض الفعالية العلاجية أو توليد نواتج قد تكون سامة. علاوة على ذلك، تؤثر الرطوبة على الخصائص الفيزيائية للأشكال الصلبة (كالأقراص والكبسولات) من خلال امتصاص الماء، ما قد يؤدي إلى التليّن أو التصلب، وبالتالي تغيرات في معدل التفكك والذوبان والتوافر الحيوي. وفي المستحضرات غير المعقمة، تُعزز الرطوبة من احتمالية نمو الأحياء الدقيقة، مما يهدد السلامة الميكروبيولوجية.

من الناحية الفيزيائية، تؤدي الرطوبة إلى تغيرات في البنية الريولوجية للمستحضرات شبه الصلبة (كالكريمات والمواد الهلامية) من خلال تفكيك البنية الجزيئية أو تغيير اللزوجة، بينما تُسهم في تسريع تفاعلات الأكسدة لبعض المواد الحساسة، نظراً لزيادة حرية الحركة الجزيئية في الأوساط الرطبة. ويُعد تصميم العبوات عاملاً حاسماً للحد من هذه التأثيرات، من خلال استخدام مواد مانعة للرطوبة أو ممتصات مائية، إلا أن فعالية هذا الحاجز تعتمد على خصائص المواد الأولية وشروط التخزين، مما يستدعي دراسات تسارعية للثباتية وفق بروتوكولات ICH لتحديد ظروف الحفظ المثلى.

B. درجة الحرارة

تُسهم درجات الحرارة المرتفعة في تسريع التفاعلات الكيميائية والفيزيائية المؤدية إلى تدهور المادة الفعالة، إذ تُعد الحرارة محفزاً أساسياً للتحلل الحراري والتفكك الكيميائي، لا سيما في المركبات غير المستقرة مثل البروتينات، الفيتامينات، وبعض المضادات الحيوية. يؤدي ذلك إلى تكوين نواتج تفكك قد تكون عديمة الفعالية أو سامة، ما يُهدد السلامة الدوائية.

على الصعيد الفيزيائي، تؤدي الحرارة إلى تغيّرات في الخصائص البنيوية للأشكال الصلبة، مثل الذوبان الجزئي أو إعادة التبلور غير المتجانس، مما يؤثر على تماسك الأقراص وانتظام تحرير الدواء. وفي المستحضرات السائلة أو شبه الصلبة، قد تُسبب درجات الحرارة المرتفعة فصل المكونات أو تغير اللزوجة، مما يؤثر على توحيد الجرعة. بالمقابل، قد تؤدي درجات الحرارة المنخفضة إلى تجميد المستحضرات المائية أو التسبب في تغيرات غير عكوسة في المستحضرات البيولوجية مثل اللقاحات أو البروتينات.

وتتفاعل الحرارة بشكل تآزري مع عوامل أخرى كالرطوبة والأكسجين، مما يزيد من معدل الأكسدة ويُضعف فعالية المواد الحافظة. وعليه، فإن الحفاظ على درجات حرارة مناسبة خلال التخزين والنقل يُعد أمراً بالغ الأهمية، مع ضرورة استخدام نماذج تنبؤية (مثل معادلة أرهينيوس) لتقييم الثبات الزمني وتحديد مدة الصلاحية.

C. الضوء

يمثل الضوء، وخاصةً الإشعاع في الأطوال الموجية القصيرة (مثل الأشعة فوق البنفسجية)، عاملاً محفزاً للتحلل الضوئي للمكونات الفعالة والمساعدة، من خلال تفاعلات كيميائية تؤدي إلى كسر الروابط التساهمية وإعادة ترتيب الجزيئات، مما ينتج عنه مركبات غير فعالة أو ضارة. يُعد هذا التأثير أكثر وضوحاً في المركبات المحتوية على حلقات عطرية أو روابط غير مشبعة، والتي تُظهر حساسية عالية للضوء.

تُلاحظ تأثيرات الضوء أيضاً على مستوى المظهر الفيزيائي للمستحضر، من خلال تغيرات لونية أو تعكّر ناتج عن تشكُّل نواتج ضوئية ثانوية، ما قد يؤثر على تقبّل المريض للمستحضر. في الأشكال السائلة أو الهلامية، يُمكن أن يُسرع الضوء من تحلل مكونات حساسة مثل الفيتامينات، الهرمونات، والمضادات الحيوية، نتيجة تكوّن الجذور الحرة. كما قد يُحدث الضوء تغيّرات في البنية البلورية للمواد الصلبة، مما يؤثر على الذوبانية والتوافر الحيوي.

تُستخدم عبوات دوائية واقية، مثل الزجاج الكهرماني أو المواد المظللة، كوسائل وقاية ضد التحلل الضوئي، ويُعزز ذلك أحياناً بإضافة مضادات أكسدة أو عوامل مانعة للتأكسد الضوئي. ومع ذلك، تظل فعالية هذه الإجراءات مرتبطة بمدة وشدة التعرض الضوئي، إضافة إلى الطبيعة الكيميائية للمادة الفعالة. لذلك، تُعد دراسات الثبات الضوئي، كما هو موضح في بروتوكولات ICH Q1B، ضرورية لتحديد حساسية المستحضر للضوء ووضع توصيات التخزين المناسبة، مع الأخذ بعين الاعتبار التفاعلات التآزرية الممكنة بين الضوء والعوامل البيئية الأخرى كالرطوبة والحرارة.

IV. استراتيجيات تعزيز ثباتية الأشكال الصيدلانية

تُعد استدامة الثباتية الكيميائي والفيزيائي للأشكال الصيدلانية شرطًا أساسياً لضمان فعالية وسلامة المنتجات الدوائية على امتداد فترة صلاحيتها. ومن هذا المنطلق، تُمثل استراتيجيات تعزيز الثباتية محوراً رئيساً في تطوير المستحضرات الصيدلانية، وتشمل مقاربات متعددة تتكامل فيما بينها لضبط التفاعلات غير المرغوب بها، سواء كانت ناجمة عن الظروف البيئية أو البيولوجية.

A. التغيير الكيميائي

يشكل التغيير الكيميائي أحد الأساليب الرائدة في تصميم الجزيئات الدوائية ذات الثباتية المحسّنة، ويعتمد على إدخال تعديلات بنيوية دقيقة في المركبات الفعالة أو السواغات المرافقة لها بهدف تقليل قابليتها للتحلل أو التأكسد أو التفاعلات الجانبية الأخرى. تُبنى هذه الاستراتيجية على أسس العلاقة بين البنية والنشاط الدوائي Structure Activitty Relationship (SAR) والنمذجة الكمية للبنية والفعالية (QSAR) Quantitical Strucrure Activity Relationship، بما يسمح بتوجيه التعديلات نحو المجموعات الوظيفية الحساسة مثل الإسترات أو الأميدات.

فعلى سبيل المثال، يمكن استبدال مجموعة إستر غير مستقرة بأميد أكثر ثباتًا لتقليل التحلل المائي أو تعزيز مقاومة الأكسدة، كما تُستخدم الطلائع الدوائية (Prodrugs) كنهج لتعديل الخصائص الحركية والدوائية للدواء، بحيث تُفعّل فقط عند الوصول إلى الموقع الحيوي المستهدف، مما يُخفض من احتمالات التحلل المبكر ويزيد من ثباتية التخزين.

ويمتد التغيير الكيميائي إلى التحكم في الخواص الفيزيائية مثل الذوبانية والبلورة عبر التحكم في ظاهرة تعدد الأشكال البلورية (Polymorphism)، حيث يُفضل اختيار الأشكال ذات الطاقة الأقل والثباتية الأعلى. كما يمكن استخدام الأنظمة الجزيئية المعقدة، مثل التغليف بطبقات بوليميرية، أو تعديل السطح في الجسيمات النانوية لضبط إطلاق الدواء وحمايته من العوامل البيئية.

رغم هذه الفوائد، قد تؤثر التعديلات البنيوية سلبًا على النشاط البيولوجي أو السمية، لذا تستلزم عمليات التغيير دراسات موسعة وفق إرشادات ICH، بما في ذلك اختبارات التسارع في ظروف حرارة ورطوبة وضوء محددة، وتحليل النواتج الثانوية باستخدام تقنيات مثل HPLC وMS Mass spectro لضمان سلامة وجودة المنتج.

B. إضافة السواغات (Excipients)

تلعب السواغات دورًا محوريًا في الحفاظ على ثباتية المستحضرات الصيدلانية عبر تعزيز الحماية الكيميائية والفيزيائية للمادة الفعالة. تعمل مضادات الأكسدة مثل حمض الأسكوربيك والتوكوفيرول على تثبيط الجذور الحرة ومنع تفاعلات التأكسد، بينما تُستخدم العوامل المُخلبة مثل EDTA لتعطيل الأيونات المعدنية المحفزة للتحلل. وتُعد المواد المجففة (كسيليكا جل) فعالة في تقليل محتوى الرطوبة، خاصة في المستحضرات الحساسة للتحلل المائي.

كما تُستخدم البوليمرات الحامية مثل الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز لتوفير حاجز واقٍ من الضوء والأوكسجين، وتُسهم منظّمات الأس الهيدروجيني في تثبيت الوسط البيئي المحيط بالمادة الفعالة بما يقيها من التحلل في ظروف غير متعادلة. وتُحسّن البوليمرات مثل البوفيدون أو PEG الخصائص الريولوجية وتمنع التكتل أو التبلور العشوائي، مما ينعكس إيجابًا على قابلية التوزيع وثبات الجرعة.

ينبغي أن تخضع السواغات لدراسات توافق مسبقة مع المادة الفعالة (Preformulation)، تُقَيَّم خلالها التفاعلات المحتملة باستخدام تقنيات تحليلية متقدمة مثل تبعثر الأشعة السينية (XRD) والمسح الحراري التفاضلي (DSC)، ضمن إطار تجارب تسريع الثبات وفق بروتوكولات ICH. كما يجب الانتباه إلى التداخلات التآزرية أو التفاعلية بين السواغات المختلفة، كتفاعل السكريات المختزلة مع الأمينات (تفاعل ميلارد) الذي قد يؤثر على الجودة.

C. *التقنيات الحيوية*

تمثل التقنيات الحيوية أداة متقدمة لتعزيز ثباتية المستحضرات البيولوجية، لا سيما البروتينات واللقاحات والإنزيمات. ويشمل هذا النهج تعديل البنية الجزيئية للعقاقير البيولوجية لتحسين مقاومة التحلل الأنزيمي والحراري، مثل الهندسة الوراثية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة لمنع التجميع أو التمسخ البنيوي.

وتُستخدم أنظمة التوصيل المتقدمة كالجسيمات الليبوزومية أو البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي لعزل المادة الفعالة من العوامل الخارجية، كما تُوظف تقنية PEGylation – بإضافة سلاسل بولي إيثيلين جليكول – لزيادة الثباتية الحراري وتقليل التفاعلات المناعية.

تعزز تقنيات التبلور والتحكم المورفولوجي من خواص الذوبان والثباتية الفيزيائية للمادة الفعالة، بينما تسمح النمذجة الحاسوبية والذكاء الاصطناعي بتحديد نقاط الضعف البنيوية واقتراح تعديلات دقيقة لتعزيز الثبات دون التأثير على النشاط الحيوي. كما تُستخدم كائنات دقيقة مُعدلة وراثياً لإنتاج سواغات طبيعية عالية التوافق الحيوي، مثل الهيالورونات أو الكولاجين، والتي تُسهم في تشكيل مصفوفات حامية للدواء.

تُدعم هذه التقنيات بمنهجيات تحليلية دقيقة تشمل مطيافية الكتلة البروتينية، والمجهر الإلكتروني، وتقنيات القياس الحراري، مع الالتزام الصارم بإرشادات الجودة الحيوية (مثل ICH Q5) لتوثيق ثباتية المستحضرات خلال التصنيع والتخزين.

V. ظروف التخزين والتقييم الثباتي للمادة الفعالة

تُقيَّم المادة الفعالة تحت ظروف تخزين تُظهر ثباتها الحراري وحساسيتها للرطوبة عند الحاجة. يجب أن تغطي الدراسات فترة التخزين، الشحن، والاستخدام.

يجب تقديم بيانات ثبات طويلة الأمد لا تقل عن 6 أشهر عند التقديم، مع استمرار الدراسة لتغطية فترة إعادة الاختبار. يمكن استخدام اختبارات التخزين المتسارع والمتوسط لتقييم تأثير الانحرافات المؤقتة (مثل أثناء النقل).

A. الحالة العامة

الجدول 1: ظروف تخزين المادة الفعالة في الحالة العامة

نوع الدراسة	ظروف التخزين	الحد الأدنى للفترة المغطاة بالبيانات عند التقديم
طويلة الأمد (Long term)*	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH أو 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 أشهر (للخيارين أ و ب)
متوسطة (Intermediate)**	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 أشهر
متسارعة (Accelerated)**	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH	6 أشهر

a) *يمكن لمقدم الطلب اختيار إحدى درجات الحرارة الطويلة الأمد.

b) **للمنتجات العشبية، يمكن الاستغناء عن اختبارات التخزين المتسارع أو المتوسط إذا تم التبرير العلمي لذلك وكان التخزين أقل من 25°C موضحًا على العبوة.

c) التغير الجوهري (Significant Change): يُعرَّف بأنه فشل في تلبية المواصفات. إذا حدث خلال دراسة التسارع، يجب إجراء اختبار متوسط لتقييمه.

B. المواد المخصصة للتخزين في الثلاجة أو المجمدة

a) المواد المخزنة في الثلاجة

b) إذا حدث تغير جوهري بين الشهر 3 و6، تعتمد فترة إعادة الاختبار على بيانات 5°C.

c) إذا حدث في أول 3 أشهر، يجب مناقشة التأثير ودعمه باختبارات قصيرة المدى إن لزم.

d) لا حاجة لإكمال الدراسة لـ 6 أشهر إذا حدث تغير جوهري مبكراً.

الجدول 2: ظروف تخزين المواد الفعالة في الثلاجة

الحد الأدنى للفترة المغطاة بالبيانات عند التقديم	ظروف التخزين	نوع الدراسة
أشهر (للخيارين أ و ب) 6	5°C ± 3°C	**طويلة الأمد (Long term)**
أشهر 6	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH	**متسارعة (Accelerated)**

C. *المواد المخزنة في المجمدة*

a) تستند فترة إعادة الاختبار فقط إلى بيانات طويلة الأمد.

b) لا حاجة لاختبار تسارع رسمي، لكن يجب إجراء اختبار في درجة حرارة أعلى لتقييم التأثير المؤقت أثناء النقل

الجدول 3: ظروف تخزين المواد الفعالة في المجمدة

الحد الأدنى للفترة المغطاة بالبيانات عند التقديم	ظروف التخزين	نوع الدراسة
أشهر 6 (للخيارين أ و ب)	-20°C ± 5°C	**طويلة الأمد (Long term)**

VI. نبات *Helichrysum sanguineum* كمكوّن طبيعي معزز للثباتية في الأشكال الصيدلانية

يمثل نبات *Helichrysum sanguineum*، المنتمي إلى الفصيلة النجمية (*Asteraceae*)، مصدراً نباتياً واعداً في تعزيز ثباتية المستحضرات الصيدلانية بفضل غناه بالمركبات الفينولية النشطة بيولوجياً، بما في ذلك الفلافونوئيدات، الأحماض الفينولية، والزيوت العطرية الثابتة. تُظهر المستخلصات المستخلَصة منه، خصوصاً باستخدام مزيج الميثانول/إيثيل الأسيتات، فعالية ملحوظة كمضاد ميكروبي واسع الطيف، حيث تثبط نمو سلالات بكتيرية موجبة وسالبة الغرام (مثل Staphylococcus aureus و Escherichia coli)، بالإضافة إلى أنواع فطرية مثل Candida albicans و Aspergillus niger. يُعزى هذا التأثير إلى آليات متعددة تشمل تعطيل تكوين الأغشية الحيوية (biofilms)، وإتلاف سلامة الغشاء الخلوي الميكروبي، والتداخل مع العمليات الاستقلابية الأساسية.

إضافةً إلى خصائصه المضادة للميكروبات، يتمتع مستخلص *H. sanguineum* بفعالية مضادة للأكسدة من خلال قدرته على تحييد الجذور الحرة ومنع الأكسدة الذاتية للمكونات الدوائية الحساسة، لا سيما في المركبات غير المشبعة، الفيتامينات، والدهون. يسهم هذا النشاط في الحد من التدهور التأكسدي، ما يُطيل العمر التخزيني للمستحضرات الصيدلانية. وقد أظهرت دراسات تطبيقية أن إدماج خلاصة النبات في أنظمة

صيدلانية متعددة مثل المستحلبات (الكريمات والمراهم)، والمحاليل الفموية والموضعية، والمعلقات الغروية، والهلاميات (gels)، يُسهم في تحسين الثباتية الفيزيائي والكيميائي والميكروبي لهذه الأنظمة.

يكتسب *H. sanguineum* ميزة إضافية بصفته بديلاً طبيعياً للحافظات الاصطناعية مثل البارابين، إذ يتمتع بملف أمان حيوي مرتفع، وانخفاض معدل التحسس والتهيج الجلدي، وتوافقه مع الاتجاهات الصناعية نحو مكونات "خضراء" وصديقة للبيئة. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات بحثية قائمة تتعلق بتحديد التركيزات المثلى التي توازن بين الفعالية الحافظة والسلامة الخلوية، وضمان ثبات الخصائص الحيوية للمستخلص ضمن ظروف التخزين طويلة الأمد، بالإضافة إلى فهم التداخلات الممكنة مع المكونات الصيدلانية الأخرى.

علاوةً على ذلك، أظهرت بعض الدراسات الجينية على خلاصة *H. sanguineum* المزروع في بيئات معينة، مثل إيطاليا، إشارات إلى سمية خلوية محتملة، حيث لوحظ تحفيز تكوّن النوى الصغيرة (micronuclei) وتثبيط مؤشرات الانقسام الخلوي، ما يشير إلى تأثيرات مثبطة لانقسام الخلايا. وعلى الرغم من أن هذه النتائج قد تُفسَّر ضمن سياق النشاط المضاد للسرطان، إلا أنها تبرز ضرورة تقييم السلامة الوراثية للمستخلصات بدقة قبل اعتمادها في التركيبات الصيدلانية.

بناءً على ما تقدم، يُعد *Helichrysum sanguineum* مكوّناً طبيعياً متعدد الوظائف يجمع بين النشاط المضاد للأكسدة والميكروبات، مع إمكانية دمجه ضمن استراتيجيات تصميم الأشكال الصيدلانية لتحقيق ثباتية محسّنة وسلامة معززة. إلا أن التوظيف الصناعي الناجح لهذا النبات يتطلب دراسات شاملة تتضمن التحليل الحركي الدوائي، السمية طويلة الأمد، والتوافق الفيزيائي والكيميائي مع سواغات الدواء.

VII. السيرومات

تُعتبر السيرومات الصيدلانية التجميلية من أحدث المستحضرات الموضعية التي تجمع بين العلم الدوائي وتقنيات العناية بالبشرة، حيث تتميز بتركيزات عالية من المكونات الفعالة وقدرة فائقة على اختراق طبقات الجلد بعمق وسرعة أكبر مقارنةً بالكريمات التقليدية. وتلعب هذه السيرومات دورًا رئيسيًا في علاج العديد من المشكلات الجلدية، مثل الشيخوخة المبكرة، التصبغات، الجفاف، وحب الشباب، بفضل قدرتها على إيصال المواد الفعالة إلى طبقات الجلد العميقة بفعالية تصل إلى 10 أضعاف المستحضرات العادية.

A. أنواع السيرومات واستخداماتها

تصنف السيرومات حسب تركيبها ووظيفتها، ومن أبرز أنواعها:

- **سيرومات فيتامين C:** تعمل كمضادات أكسدة قوية لمحاربة الشيخوخة وتوحيد لون البشرة.
- **سيرومات حمض الهيالورونيك:** توفر ترطيبًا عميقًا وتقلل من ظهور الخطوط الدقيقة.
- **سيرومات الببتيدات:** تحفز إنتاج الكولاجين والإيلاستين لتحسين مرونة البشرة.
- **سيرومات الريتينول:** تسرع تجديد الخلايا وتعالج حب الشباب والتجاعيد.
- **سيرومات النياسيناميد:** تهدئ البشرة وتقلل الاحمرار والتصبغات.

B. التحديات التنظيمية والتطورات الحديثة

تواجه السيرومات تحديات قانونية بسبب وضعها بين الأدوية ومستحضرات التجميل، حيث تختلف لوائحها بين الدول. وفي مجال الأبحاث، يتم تطوير تقنيات متقدمة لتعزيز فعاليتها، مثل:

- **التغليف النانوي** لحماية المكونات الحساسة مثل فيتامين C.
- **تقنيات النقل الجلدي الكهروكيميائي** لتحسين اختراق المكونات دون إتلاف الجلد.
- **مستخلصات الخلايا الجذعية النباتية** لتحفيز تجدد البشرة.

C. التطبيقات العملية

تُستخدم السيرومات على نطاق واسع في العيادات الجلدية لعلاج آثار التلوث والأشعة فوق البنفسجية، كما أنها تتميز بتركيزات عالية تصل إلى 70% مقارنةً بـ 5–10% في المستحضرات العادية. تُعبأ في زجاجات صغيرة مزودة بقطّارات دقيقة لضمان جرعات دقيقة وفعالة.

بفضل تطوراتها العلمية، أصبحت السيرومات خيارًا مثاليًا للعناية بالبشرة بدقة وكفاءة عالية.

- ***قواعد ICH الخاصة بفيتامين C***

تخضع مستحضرات فيتامين C لمعايير ICH (المجلس الدولي لتوافق المتطلبات الفنية للأدوية)، والتي تشمل:

- الثباتية: يجب اختبار ثباتية فيتامين C تحت ظروف مختلفة (حرارة، رطوبة، ضوء) لتحديد فترة الصلاحية.
- التصنيع: يُفضل استخدام مشتقات مستقرة مثل "فوسفات أسكوربيل المغنيسيوم (MAP)" أو تقنيات التغليف النانوي لزيادة الثبات.
- التخزين: يجب حفظ السيرومات الحاوية على فيتامين C في عبوات معتمة ومحكمة الإغلاق، مع تجنب التعرض للحرارة العالية أو الرطوبة.

D. استراتيجيات لتحسين ثباتية فيتامين C

- إضافة مضادات أكسدة مثل فيتامين E لإبطاء تأكسد فيتامين C.
- استخدام مشتقات مستقرة مثل أسكوربيل جلوكوزيد أو أسكوربيل بالميتات.
- تقنيات النقل المتقدمة مثل الليبوزومات أو الجسيمات النانوية لتحسين النفاذية والثبات.
- ضبط درجة الحموضة (pH 3.5–4) لتعزيز ثباتية الفيتامين.

المراجع

[1] Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products.
[2] Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies Olga González-González 1, Irving O Ramirez 1, Bianca I Ramirez 1, Peter O'Connell 1, Maria Paloma Ballesteros 1,2, Juan José Torrado 1,2, Dolores R Serrano 1,*A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates.
[3] Unlocking nature's potential: anticancer potential of Helichrysum sanguineum (L.) Kostel on breast cancer cells and its chemical composition.
[4] Guideline on Stability Testing: Stability testing of existing active substances and related finished products
[5]
[6] Evans J.R., Lawrenson J.G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst.
[7] Pharmaceutical based cosmetic serums Nimra Khan 1, Sofia Ahmed 2, Muhammad Ali Sheraz 3, Zubair Anwar 4, Iqbal Ahmad
[8] Weller R.H., John A., Savin J., Dahl M. The Function and Structure of Skin. 5th ed. Wiley-Blackwell; Massachusetts, MA, USA: 2008